

Дихальна система

СТИСЛИЙ ВИКЛАД РОЗДІЛУ

Основні аспекти фізіології дихання (регуляція гладких м'язів дихальних шляхів, легеневи судин і залоз) розглядаються як підґрунтя для вивчення хвороб дихальної системи та їх лікування. Найбільшу увагу приділено підрозділу, присвяченому бронхіальній астмі: спершу проаналізуємо патогенез цієї патології, а потім основні лікарські засоби, що використовуються для її лікування та профілактики, зокрема інгаляційні бронходилататори та протизапальні препарати. Також висвітлено особливості хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та ідіопатичного легеневого фіброзу. У невеликих підрозділах наведено дані про фармакологічну корекцію алергійних невідкладних станів, лікування кашлю, розглянуто лікарські засоби на основі сурфактантів. Інші поширені легеневі захворювання, як-от бактеріальні інфекції (наприклад, туберкульоз та гострі пневмонії) та злоякісні пухлини, охарактеризовано в розд. 52 та 57 відповідно. Антигістамінні препарати, важливі при лікуванні полінозу, описані в розд. 27, а легенева гіпертензія – в розд. 23.

ФІЗІОЛОГІЯ ДИХАННЯ

КОНТРОЛЬ ДИХАННЯ

Дихання контролюється спонтанними ритмічними нервовими імпульсами з дихального центру довгастого мозку, що регулюються сигналами з мосту, кіркових центрів ЦНС, вагусними й аферентними нервами від легень. На дихальний центр впливають різні хімічні регуляторні фактори: вуглекислий газ артеріальної крові (P_aCO_2) – через медулярні хеморецептори, кисень (P_aO_2) – через хеморецептори каротидних тілець.

Частково автоматичне регулювання дихання може доповнюватися свідомим довільним нервовим контролем за рахунок дії нервових імпульсів від кори головного мозку до рухових нейронів дихальних м'язів. Бульбарний поліомієліт та певні ураження стовбура мозку призводять до втрати автоматичної регуляції дихання, однак без втрати довільного регулювання¹.

¹ Відоме як прокляття Ундіни. Ундіна була водною німфою, яка закохалася в смертного юнака. Однак через його зраду король водяних німф наклав на хлопця прокляття – уві сні він не міг дихати. Виснажений безсонням, хлопець заснув і помер. Хворі з такими порушеннями підлягають ШВЛ. У пацієнтів із легшими формами захворювання, при яких дихальний центр відносно нечутливий, під час сну спостерігається гіповентиляція та розвиток гіпоксії, що призводить до багаторазових пробуджень протягом ночі.

РЕГУЛЯЦІЯ М'ЯЗІВ, КРОВОНОСНИХ СУДИН ТА ЗАЛОЗ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

Іритантні рецептори та немієліновані аферентні нервові волокна реагують на хімічні подразники, холодне повітря та медіатори запалення. Еферентні нервові шляхи регуляції дихання включають холінергічні парасимпатичні нерви та ненорадренергічні нехолінергічні (НАНХ) інгібувальні нерви (див. розд. 13). Медіатори запалення (див. розд. 18) та інші бронхоконстрикторні фактори також беруть участь у патогенезі захворювань дихальних шляхів.

На опір дихальних шляхів впливає тонус м'язів бронхів, стан слизової оболонки та активність підслизових слизопродукуювальних залоз у хворих на бронхіальну астму та бронхіт. Опір дихальних шляхів вимірюється непрямим способом за допомогою приладів, що реєструють об'єм та потік форсованого видиху. O_{FV_1} – об'єм форсованого видиху за 1 с. Пікова об'ємна швидкість видиху ($PO_{SH_{вид}}$) відповідає максимальному потоку (вираженому в л/хв) після повного вдиху. Цей показник є простішим і доступнішим для вимірювання біля ліжка хворого, ніж O_{FV_1} , який потрібно визначати більш ретельно.

ЕФЕРЕНТНІ НЕРВОВІ ШЛЯХИ

Вегетативна іннервація

Ван дер Вельден (Van der Velden) та Гульсманн (Hulsmann) (1999) детально розглянули вегетативну іннервацію дихальних шляхів людини.

Парасимпатична іннервація. У гладких м'язах бронхів переважає парасимпатична іннервація. Парасимпатичні ганглії містяться в стінках бронхів і бронхіол, а їх постгангліонарні волокна іннервують гладкі м'язи дихальних шляхів, судин та залоз. Налічують п'ять типів мускаринчутливих (М) рецепторів (див. розд. 14, табл. 14.2). Фармакологічно найбільш важливими при захворюваннях дихальних шляхів вважають мускаринчутливі рецептори M_3 . Вони містяться в клітинах гладких м'язів та в бронхіальних залозах, опосередковують бронхоконстрикцію і виділення слизу. Мускаринчутливі рецептори M_1 локалізовані в гангліях і на постсинаптичних клітинах, вони сприяють нікотинній нейромедіації. Зі свого боку мускаринчутливі рецептори M_2 – це інгібувальні авторецептори, які пригнічують виділення ацетилхоліну постгангліонарними холінергічними нервами. Стимуляція блукального нерва спричиняє бронхоконстрикцію – головним чином у великих

бронхах. Можливу клінічну значимість гетерогенності мускарінчутливих рецепторів у дихальних шляхах буде розглянуто далі.

Значна частина НАНХ-нервів (розд. 13) регулює просвіт дихальних шляхів. Бронходилаторні речовини, які виділяються з таких нервів, включають *вазоактивний інтестинальний (кишковий) поліпептид* (табл. 13.2) та *оксид азоту* (NO; розд. 21).

Симпатична іннервація. Симпатичні нерви іннервують трахеобронхіальні кровоносні судини та залози, але не гладкі м'язи дихальних шляхів. Однак багато β -адренорецепторів розміщені на гладких міоцитах дихальних шляхів людини (також на мастоцитах, епітелії, залозах та альвеолах). Відтак агоністи β -адренорецепторів розслаблюють гладкі м'язи бронхів, пригнічують вивільнення медіаторів із мастоцитів і посилюють мукоциліарний кліренс. У дихальних шляхах локалізовані адренорецептори β_2 .

Окрім вегетативної іннервації, важливе значення мають немієліновані чутливі волокна, пов'язані з іритантними рецепторами в легенях, які вивільняють тахікініни, як-от речовина P, нейрокініни A та B (див. розд. 19), спричиняючи нейрогенне запалення.

СЕНСОРНІ РЕЦЕПТОРИ ТА АФЕРЕНТНІ НЕРВОВІ ШЛЯХИ

Рецептори, що повільно реагують на розтягнення, контролюють дихання через дихальний центр. До цього процесу також залучені немієлінізовані сенсорні С-волокна та *іритантні рецептори*, що швидко реагують, пов'язані з мієліновими волокнами блукального нерва.

Регуляція м'язів, судин та залоз дихальних шляхів

Аферентні шляхи

- Іритантні рецептори та С-волокна реагують на екзогенні хімічні речовини, медіатори запалення та фізичні подразники (наприклад холодне повітря).

Еферентні шляхи

- Парасимпатичні нерви пов'язані з мускарінчутливими рецепторами M_3 та при їх стимуляції спричиняють звуження бронхів і секрецію бронхіального слизу.
- Симпатичні нерви іннервують судини і залози, але не гладкі м'язи дихальних шляхів.
- Агоністи адренорецепторів β_2 розслаблюють гладкі м'язи дихальних шляхів. Це фармакологічно важливо.
- Інгібувальні ненорадренергічні нехолінергічні нерви (НАНХ) розслаблюють гладкі м'язи дихальних шляхів, вивільняючи оксид азоту і вазоактивний інтестинальний пептид.
- Збудження сенсорних нервів призводить до нейрозапалення шляхом вивільнення тахікінінів: речовини P та нейрокініну A.

Фізичні або хімічні подразники, що діють на іритантні рецептори на мієлінових волокнах у верхніх дихальних шляхах, та/або рецептори С-волокон у нижніх дихальних шляхах спричиняють кашель, бронхоконстрикцію і виділення слизу. До таких подразників належать холодне повітря, аміак, діоксид сірки, цигарковий дим та експериментальний засіб *капсаїцин* (розд. 43), а також ендогенні медіатори запалення.

ЗАХВОРЮВАННЯ ОРГАНІВ ДИХАЛЬНОЇ СИСТЕМИ ТА ЇХ ЛІКУВАННЯ

До загальних симптомів хвороб дихальної системи належать: задишка, хрипи, біль у грудях і кашель з/без виділення мокротиння, кровохаркання. В ідеалі терапія полягає в усуненні причини захворювання, але іноді можливе лише симптоматичне лікування, наприклад кашлю. Легені – важливі органи-мішені при багатьох захворюваннях, що розглядаються в інших розділах цього посібника, зокрема інфекціях (розд. 52–56), злоякісних новоутвореннях (розд. 57) та професійних і ревматологічних захворюваннях; лікарські засоби (наприклад, *аміодарон* і *метотрексат*) можуть пошкодити легеневу тканину та зумовити легеневий фіброз. Серцева недостатність призводить до набряку легень (розд. 23). Тромбоемболічна хвороба (розд. 25) та легенева гіпертензія (розд. 23) впливають на легеневий кровообіг. У цьому розділі ми сконцентруємо увагу на двох важливих захворюваннях дихальних шляхів: бронхіальній астмі та ХОЗЛ.

БРОНХІАЛЬНА АСТМА

Астма уражує близько 8 % населення; в економічно розвинених країнах це найпоширеніше хронічне захворювання у дітей і досить поширене в дорослих. Запальний стан з рекурентною оборотною обструкцією дихальних шляхів у відповідь на подразники, які занадто слабкі, щоб чинити таку дію в неастматиків. Обструкція зазвичай спричиняє хрипи і потребує медикаментозного лікування², хоча можливі спонтанні ремісії. Оборотноість обструкції дихальних шляхів при бронхіальній астмі відмінна від ХОЗЛ, при якому обструкція або є не оборотною, або в кращому випадку не повністю оборотна під впливом бронходилататорів.

ХАРАКТЕРИСТИКА АСТМИ

У хворих на бронхіальну астму бувають періодичні напади задишки з ускладненим видихом

² Вільям Ослер, наставник американських і британських клініцистів XIX ст., писав, що «астматичні штани до старості». У ті часи найефективнішим засобом, який міг запропонувати лікар, було паління страмонієвих цигарок – рослинного засобу, антимукаринової дії якого компенсує пряме подразнення бронхів димом. Використання цього методу зберіглося в англійській терапевтичній школі до 1950-х років.

та іноді кашлем, хрипами. Як пояснювалося вище, гострі напади оборотні, але згодом у пацієнтів старшого віку захворювання може прогресувати в хронічний стан, який нагадує ХОЗЛ.

Гостра тяжка форма астми (також відома як *астматичний статус*) важко піддається лікуванню і спричиняє гіпоксемію. У такому разі необхідна госпіталізація, оскільки стан, який може призвести до летального кінця, потребує негайного та інтенсивного лікування.

Бронхіальна астма характеризується:

- запаленням дихальних шляхів;
- гіперреактивністю бронхів;
- оборотною обструкцією дихальних шляхів.

Бронхіальна *гіперреактивність* (або гіперреактивність) – це аномальна чутливість бронхів до широкого спектра подразників, як-от різноманітні хімічні речовини, холодне повітря та стимулювальні препарати – все це може призвести до бронхоконстрикції. При алергійній астмі ці ознаки можуть виникати після сенсibilізації до алергену (алергенів), але після початку захворювання напади астми можуть бути спровоковані різними подразниками, наприклад вірусною інфекцією, фізичними вправами (при яких подразником буває холодне повітря та/або пересихання дихальних шляхів) і забруднювачами атмосфери, як-от діоксид сірки. Імунологічна десенсibilізація до алергенів, як пилові кліщі або пилок рослин, поширена в деяких країнах, але не ефективніша за рутинне лікування інгаляційними препаратами.

ПАТОГЕНЕЗ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

Патогенез астми пов'язаний із впливом як генетичних факторів, так і факторів навколишнього середовища. Астматичний напад складається з двох основних фаз: ранньої (негайної) і пізньої (відтермінованої) (рис. 29.1).

У його розвитку відіграють роль різні клітини та посередники, причому повний опис складних реакцій, що відбуваються під час нападу, досі лишається дискусійним (Walter & Holtzman, 2005). Спрощена інформація, наведена далі, дає базові знання для розуміння раціонального використання ліків при лікуванні астми.

У слизовій оболонці бронхів астматиків активовані Т-хелпери типу 2 (Th2) (див. розд. 19 та табл. 19.2). Остаточного не вивчено, як активуються ці клітини, але один із механізмів залучає до їх активації алергени (рис. 29.2). Ефект цитокінів, які виділяють Th2, полягає у:

- спрямуванні інших запальних клітин, гранулоцитів, особливо еозинофілів, до поверхні слизової оболонки. Інтерлейкін-5 (ІЛ-5) і гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулювальний фактор спонукають еозинофіли утворювати цистеїнілові лейкотрієни (див. розд. 18) та виділяти білки, що пошкоджують епітелій. Власне, одна з причин гіперреактивності бронхів – це пошкодження епітелію;

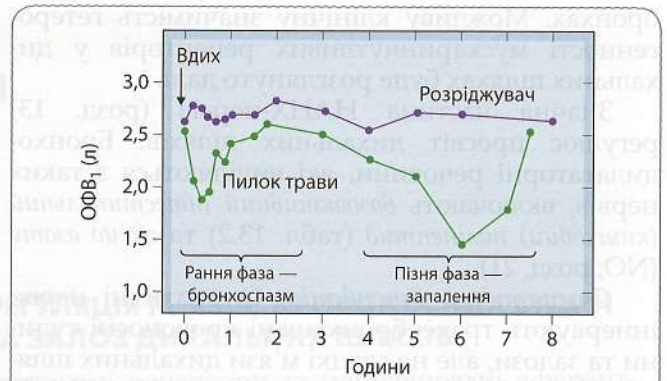


Рис. 29.1 Дві фази астми, продемонстровані зміни об'єму форсованого видиху за 1 с (ОФВ₁) після вдихання пилку трави в алергіка. (За: Cockcroft, D.W., 1983; Lancet ii, 253)

- сприянні синтезу імуноглобуліну Е (IgE) та чутливості до нього астматиків (ІЛ-4 і ІЛ-13 переключають В-клітини на синтез IgE й зумовлюють експресію рецепторів IgE на тучних клітинах та еозинофілах; також вони посилюють адгезію еозинофілів до ендотелію).

Для деяких астматиків, окрім цих механізмів, характерна *атопія* – явище, що супроводжується утворенням алергенспецифічних IgE, які зв'язуються з тучними клітинами у дихальних шляхах. Інгаляційні алергени сполучаються з молекулами IgE на тучних клітинах, спричиняючи їх дегрануляцію з вивільненням гістаміну та лейкотрієну В₄, обидва є потужними бронхоконстрикторами, до яких особливо чутливі хворі на астму внаслідок гіперчутливості дихальних шляхів.

Такий механізм загострення астми виникає в осіб з атопією після контакту з алергеном. Ефективність **омалізумабу** (моноклональне антитіло проти IgE; див. с. 451) підкреслює важливість IgE у патогенезі бронхіальної астми та інших алергійних захворювань. Шкідливі гази (наприклад, діоксид сірки, озон) та дегідратація дихальних шляхів також спричиняють дегрануляцію тучних клітин з вивільненням медіаторів алергійного запалення.

Клініцисти часто класифікують астму як атопічну, або «зовнішню», астму та неатопічну, або «внутрішню»; ми ж віддаємо перевагу термінам «алергічна» і «неалергічна».

Негайна фаза нападу астми

При алергійній астмі негайна фаза (тобто початкова реакція на контакт з алергеном) виникає раптово і, головним чином, спричинена спазмом гладких м'язів бронхів.

Взаємодія алергену з фіксованими на тучних клітинах IgE зумовлює вивільнення гістаміну, лейкотрієну В₄ та простагландину (PG) D₂ (розд. 18). Серед інших виділених медіаторів наявні ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-13, запальний білок-1α макрофагів та фактор некрозу пухлини α (ФНП-α).

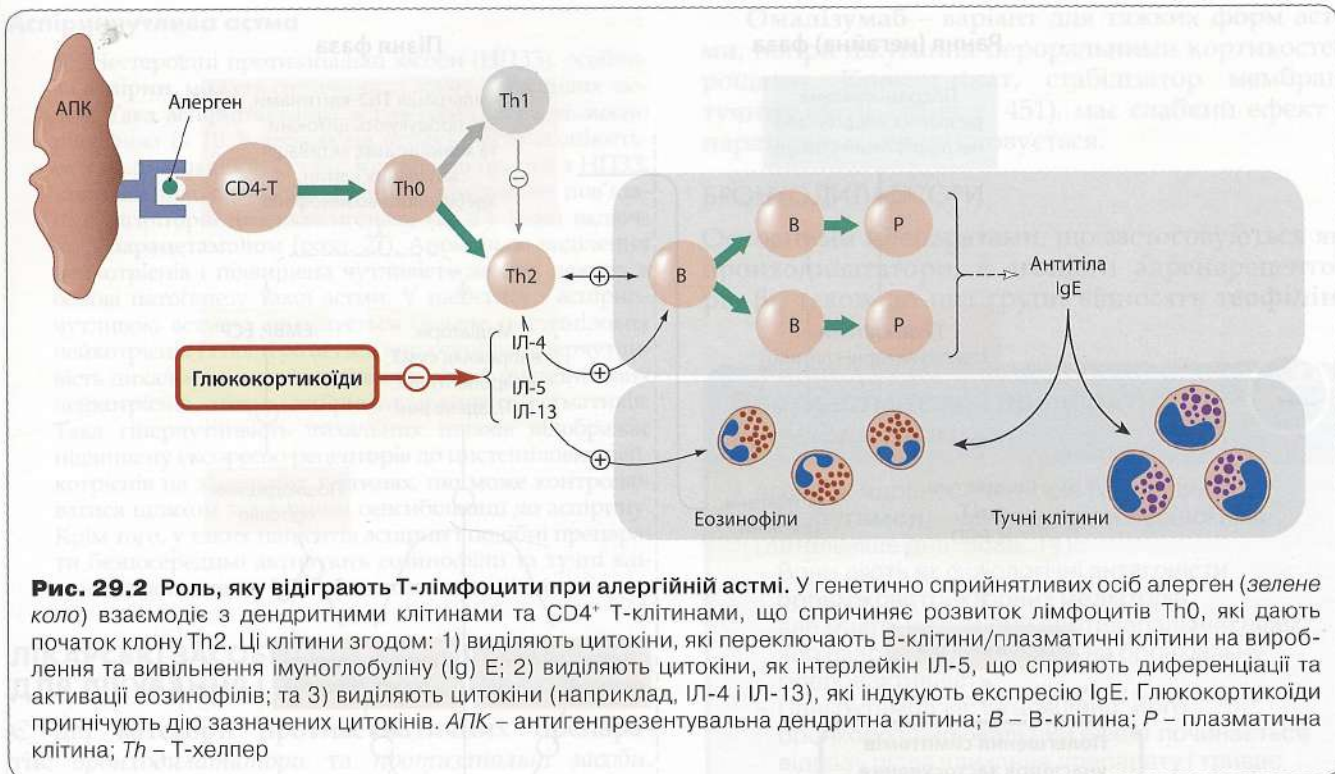


Рис. 29.2 Роль, яку відіграють Т-лімфоцити при алергійній астмі. У генетично сприйнятливих осіб алерген (зелене коло) взаємодіє з дендритними клітинами та CD4⁺ Т-клітинами, що спричиняє розвиток лімфоцитів Th0, які дають початок клону Th2. Ці клітини згодом: 1) виділяють цитокіни, які переключають В-клітини/плазматичні клітини на вироблення та вивільнення імуноглобуліну (Ig) E; 2) виділяють цитокіни, як інтерлейкін ІЛ-5, що сприяють диференціації та активації еозинофілів; та 3) виділяють цитокіни (наприклад, ІЛ-4 і ІЛ-13), які індукують експресію IgE. Глюкокортикоїди пригнічують дію зазначених цитокінів. АПК – антигенпрезентувальна дендритна клітина; В – В-клітина; Р – плазматична клітина; Th – Т-хелпер

Різні хемотаксини та хемокіни (див. розд. 19) залучають до місця ураження лейкоцити – особливо еозинофіли та мононуклеарні клітини, необхідні для початку пізньої фази (рис. 29.3).

Пізня фаза

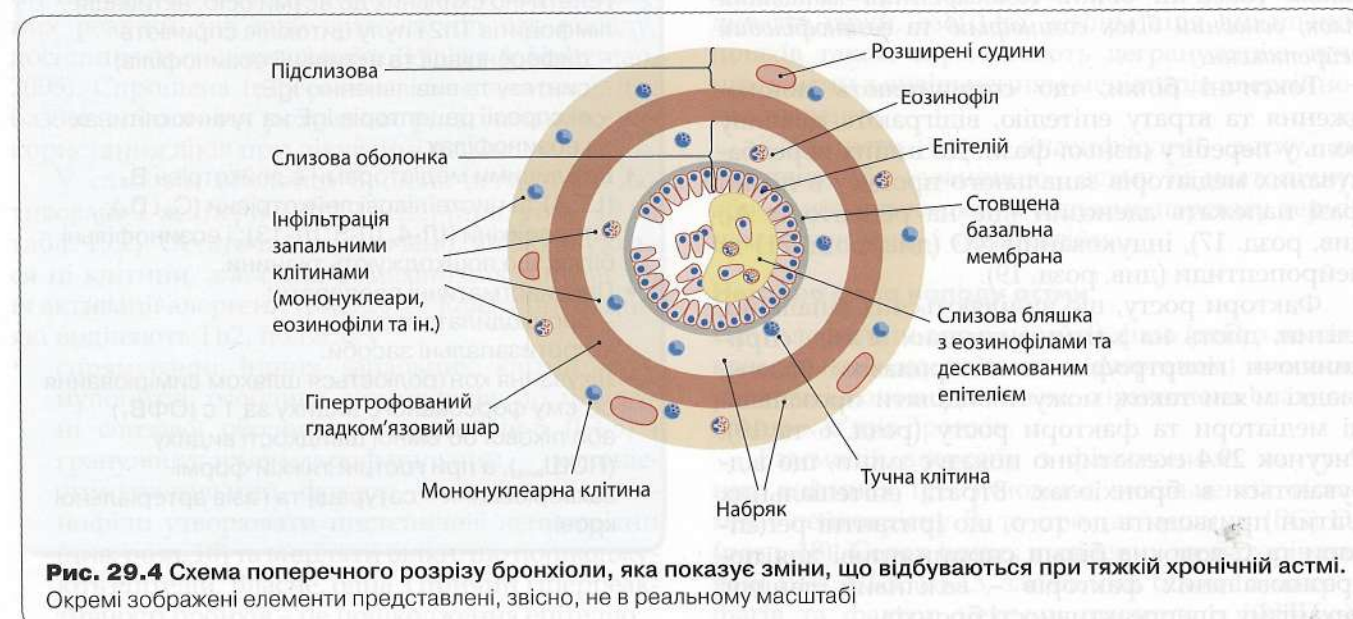
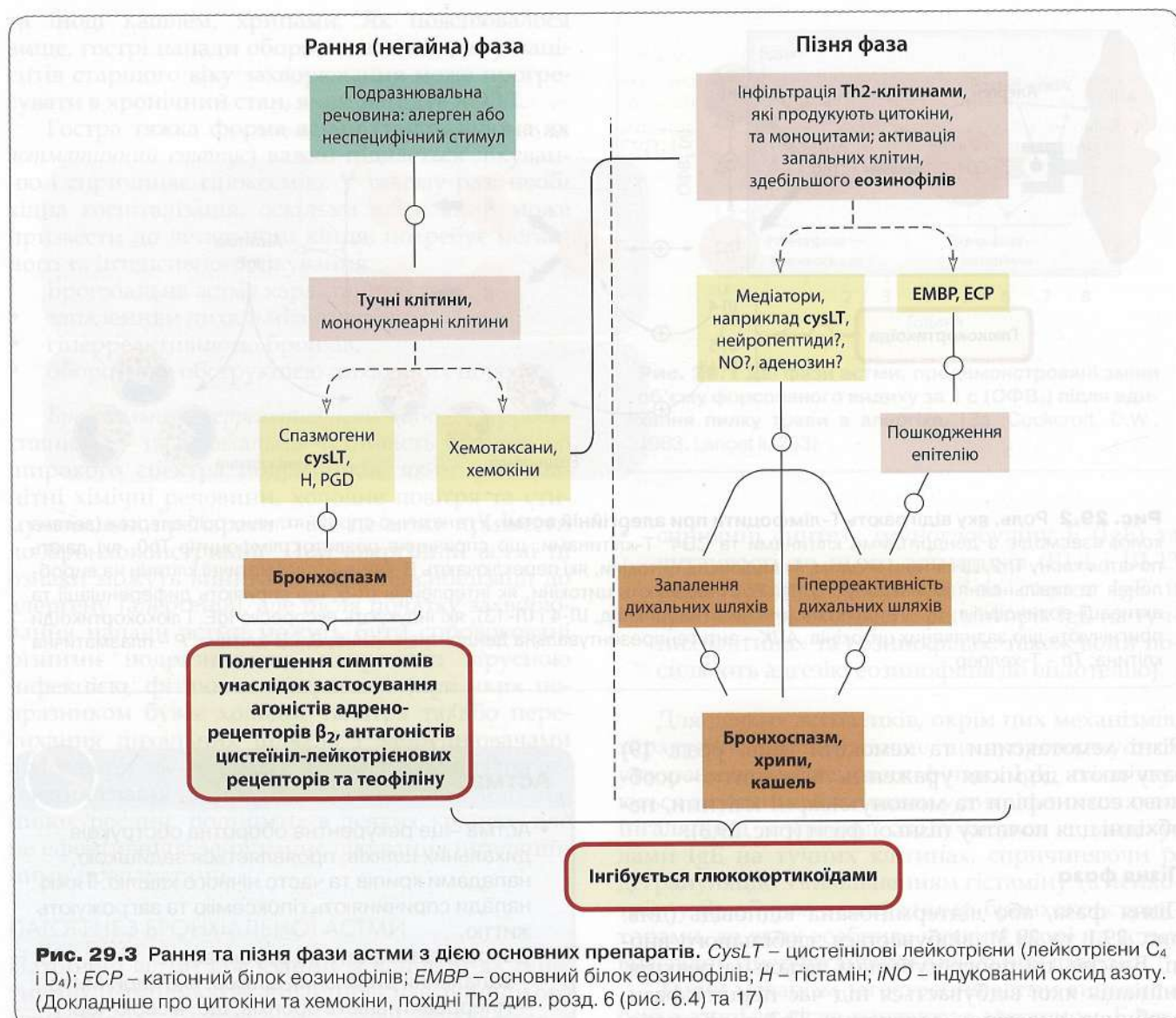
Пізня фаза, або відтермінована відповідь (див. рис. 29.1 та 29.3), відбувається здебільшого вночі. Власне, це прогресувальна запальна реакція, ініціація якої відбувається під час першої фази, особливо внаслідок залучення Th2-лімфоцитів. До клітин, які індукують запалення, належать активовані еозинофіли. Вони вивільняють цистеїнілові лейкотрієни, інтерлейкіни 3, 5 та 8, а також токсичні білки: *еозинофільний катіонний білок, основний білок еозинофілів та еозинофільний нейротоксин*.

Токсичні білки, що спричиняють пошкодження та втрату епітелію, відіграють важливу роль у перебігу пізньої фази. До інших передбачуваних медіаторів запального процесу в пізній фазі належать аденозин (діє на рецептори A₁; див. розд. 17), індукований NO (див. розд. 21) та нейропептиди (див. розд. 19).

Фактори росту, що виділяються із запальних клітин, діють на клітини гладких м'язів, спричиняючи гіпертрофію та гіперплазію. Власне, гладкі м'язи також можуть виділяти прозапальні медіатори та фактори росту (розд. 6 та 19). Рисунок 29.4 схематично показує зміни, що відбуваються в бронхіолах. Втрата епітеліальних клітин призводить до того, що іритантні рецептори та С-волокна більш сприйнятливі для подразнювальних факторів – важливий ланцюг механізму гіперреактивності бронхів.

Астма

- Астма – це рекурентна оборотна обструкція дихальних шляхів, проявляється задишкою, нападами хрипів та часто нічного кашлю. Тяжкі напади спричиняють гіпоксемію та загрожують життю.
- Основні патогенетичні особливості:
 - запалення дихальних шляхів, яке спричиняє
 - гіперреактивність бронхів, що, в свою чергу, призводить до
 - повторної оборотної обструкції дихальних шляхів.
- Патогенез передбачає вплив алергенів на генетично схильних до астми осіб; активація лімфоцитів Th2 і пулу цитокінів сприяють:
 - диференціації та активації еозинофілів;
 - синтезу та вивільненню IgE;
 - експресії рецепторів IgE на тучних клітинах і еозинофілах.
- Важливими медіаторами є лейкотрієн B₄ (LT-4) та цистеїнілові лейкотрієни (C₄ і D₄); інтерлейкіни (ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-13); і еозинофільні білки, що пошкоджують тканини.
- Протиастматичні препарати:
 - бронходилататори;
 - протизапальні засоби.
- Лікування контролюється шляхом вимірювання об'єму форсованого видиху за 1 с (ОФВ₁) або пікової об'ємної швидкості видиху (ПОШ_{вид}), а при гострій тяжкій формі захворювання – сатурації та газів артеріальної крові.



Аспіринчутлива астма

▼ Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), особливо **аспірин**, можуть спричиняти астму в чутливих людей. Така аспіринчутлива астма (розд. 27) є відносно рідкісною (< 10 % хворих на астму), часто асоціюється з поліпами носа. Особи, чутливі до одного з НПЗЗ, зазвичай також чутливі до інших хімічно не пов'язаних інгібіторів циклооксигенази (ЦОГ), іноді включно з **парацетамолом** (розд. 27). Аномальне виділення лейкотрієнів і підвищена чутливість до них лежить в основі патогенезу такої астми. У пацієнтів з аспіринчутливою астмою синтезується більше цистеїнілових лейкотрієнів і спостерігається вираженіша гіперчутливість дихальних шляхів до інгаляційних цистеїнілових лейкотрієнів, ніж у аспіринтолерантних астматиків. Така гіперчутливість дихальних шляхів відображає підвищену експресію рецепторів до цистеїнілових лейкотрієнів на запальних клітинах, що може контролюватися шляхом зниженням сенсibilізації до аспірину. Крім того, у таких пацієнтів аспірин і подібні препарати безпосередньо активують еозинофіли та тучні клітини за допомогою IgE-незалежних механізмів.

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКИ АСТМИ

Є дві категорії протиастматичних препаратів: *бронходилататори* та *протизапальні засоби*. Бронходилататори усувають бронхоспазм при негайній фазі; протизапальні ліки інгібують або попереджають алергічне запалення, характерне для обох фаз (див. рис. 29.3). Ці дві категорії не взаємовиключні: деякі препарати, класифіковані як бронходилататори, також мають деяку власну протизапальну дію. Для лікування астми раціональним є комплексне використання лікарських препаратів. Протокол лікування астми (BTS/SIGN, 2016) визначає покроковий підхід для дорослих та дітей з хронічною астмою. При дуже легких формах захворювання можна використовувати бронходилататори короткої дії (за необхідності зазвичай інгаляційні агоністи адренорецепторів β_2 – **сальбутамол** або **тербуталін**), але якщо пацієнти потребують їх застосування більше ніж три рази на тиждень, слід додавати інгаляційний кортикостероїд. Якщо астма залишається неконтрольованою, наступним кроком є додавання бронходилататора тривалої дії (**сальметерол** або **формотерол**) та/або розгляд можливості збільшення доз інгаляційного кортикостероїда. **Теофілін**, **тіотропій** (холіноблокатор M_3 тривалої дії) або антагоністи лейкотрієнових рецепторів (як-то **монтелукаст**) є наступним варіантом лікування у пацієнтів з відсутністю відповіді на попередні лікарські засоби. Додавання системного перорального кортикостероїда (наприклад **преднізолону**) рекомендується лише тій малій групі пацієнтів, які не досягають належного контролю, незважаючи на терапію високими дозами інших препаратів. Кортикостероїди є основою лікування, оскільки це єдині препарати від астми, які сильно пригнічують активацію Т-клітин і, таким чином, запальну реакцію в дихальних шляхах.

Омалізумаб – варіант для тяжких форм астми, попри лікування пероральними кортикостероїдами. **Кромоглікат**, стабілізатор мембран тучних клітин (див. с. 451), має слабкий ефект і наразі рідко використовується.

БРОНХОДИЛАТОРИ

Основними препаратами, що застосовуються як бронходилататори, є агоністи адренорецепторів β_2 , також до цієї групи відносять **теофілін**,

Протиастматичні препарати: бронходилататори



- Агоністи адренорецепторів β_2 (наприклад **сальбутамол**) – це препарати першої лінії (детальніше див. розд. 14):
 - Вони діють як фізіологічні антагоністи бронхоконстрикторних медіаторів, але мають незначний протизапальний ефект або взагалі не впливають на бронхіальну гіперреактивність.
 - Сальбутамол діє інгаляційно; його бронхорозширювальний ефект починається відразу після вдихання препарату і триває 3–5 год, можливе його використання у вигляді внутрішньовенної інфузії при астматичному статусі.
 - **Сальметерол** або **формотерол** застосовують регулярно та інгаляційно; тривалість їх дії 8–12 год.
- **Теофілін** (часто називають **амінофіліном**):
 - є метилксантином;
 - пригнічує фосфодієстеразу та блокує аденозинові рецептори;
 - має вузьке терапевтичне вікно: численні побічні ефекти, зокрема серцева аритмія, судоми та порушення функції органів травлення;
 - вводиться внутрішньовенно (повільною інфузією) при астматичному статусі або перорально (як препарат тривалої дії) для додаткового лікування при застосуванні інгаляційних кортикостероїдів та агоністів адренорецепторів β_2 тривалої дії (крок 4);
 - метаболізується в печінці за допомогою цитохрому P450; порушення функції печінки та вірусні інфекції збільшують його концентрацію в плазмі крові, а період напіввиведення зазвичай становить близько 12 год;
 - може взаємодіяти з іншими ліками; деякі препарати (як-от певні антибіотики) збільшують період напіввиведення **теофіліну**, інші (наприклад протисудомні засоби) навпаки зменшують його.
- Антагоністи рецепторів цистеїнілових лейкотрієнів (наприклад монтелукаст) – препарати третього ряду терапії бронхіальної астми, що:
 - конкурують з цистеїніловими лейкотрієнами за рецептори CysLT₁;
 - використовуються в основному як додаткова терапія при застосуванні інгаляційних кортикостероїдів та агоністів адренорецепторів β_2 тривалої дії (крок 4).

антагоністи цистеїнілових лейкотрієнових рецепторів та антагоністи мускаринчутливих рецепторів.

Агоністи β -адренорецепторів

Агоністи адренорецепторів β_2 розглядаються в розд. 15. Їх основний ефект при астмі – розширення бронхів за рахунок прямої дії на адренорецептори β_2 гладких м'язів. Як фізіологічні антагоністи бронхоконстрикторів (див. розд. 2) вони розслаблюють м'язи бронхів незалежно від супутньої дії спазмогену. Вони також стримують вивільнення медіаторів алергійного запалення з тучних клітин і виділення ФНП- α з моноцитів, збільшують кліренс слизу, впливаючи на клітини вільного епітелію бронхів.

Агоністи адренорецепторів β_2 зазвичай застосовують інгаляційно у формі аерозолю, порошку або небулайзерного розчину (розчину, який розпилюється на дрібнодисперсні краплі), але деякі можна застосовувати перорально або ін'єкційно. Аерозольні препарати використовують у формі дозованого інгалятора (інгаляційні лікарські форми).

При астмі використовуються два типи агоністів адренорецепторів β_2 :

- Бронхолітики короткої дії: **сальбутамол і тербуталін**. Вони застосовуються в інгаляційній формі; діють відразу, пік терапевтичної дії виникає протягом 30 хв, а тривалість дії становить 3–5 год; зазвичай використовують «за потреби» для усунення симптомів нападу бронхіальної астми.
- Бронхолітики тривалої дії: **сальметерол та формотерол**. Застосовуються в інгаляційній формі, тривалість дії – 8–12 год. Не використовують «за потреби», але призначаються регулярно – двічі на день – як допоміжна терапія у пацієнтів, захворювання яких неадекватно контролюється глюкокортикоїдами.

Небажані ефекти

Унаслідок застосування агоністів адренорецепторів β_2 виникають системні небажані ефекти, наведені в розд. 15. Найпоширеніший із них при астмі – тремор; також спостерігають тахікардію та серцеві аритмії.

Метилксантини (див. розд. 17 та 49)

Теофілін (1,3-диметилксантин), який також використовується як теофілін етилендіамін (відомий як **амінофілін**), є основним терапевтичним препаратом цього класу і здавна використовується як бронходилататор³. Ми розглянемо теофілін в контексті захворювань дихальних шляхів – на тепер це його єдиний напрям терапевтичного використання.

Клінічне використання агоністів адренорецепторів β_2 як бронходилататорів

- Препарати короткої дії (**сальбутамол** або **тербуталін**, зазвичай інгаляційно) для профілактики або лікування хрипів у пацієнтів з оборотними обструктивними захворюваннями дихальних шляхів.
- Препарати тривалої дії (**сальметерол, формотерол**) для запобігання бронхоспазму (наприклад, уночі або під час фізичних вправ) у пацієнтів, які потребують тривалої бронходилататорної терапії.

Механізм дії

Механізм дії теофіліну досі не зрозумілий. Релаксуючий вплив на гладкі м'язи пояснюється гальмуванням ізоферментів фосфодіестерази (ФДЕ) внаслідок збільшення цАМФ та/або цГМФ (див. розд. 4, рис. 4.10). Однак концентрації, необхідні для інгібування зазначених ферментів, перевищують терапевтичний діапазон плазмової концентрації.

Конкурентний антагонізм з аденозином за аденозинові A_1 і A_2 рецептори (розд. 17) може сприяти розширенню бронхів, але інгібітор ФДЕ **енпрофілін**, який є потужним бронходилататором, не є антагоністом аденозину.

ФДЕ IV типу наявна в запальних клітинах, тому метилксантини можуть мати певний проти-запальний ефект (**рофлуміласт** – інгібітор ФДЕ IV типу, згадується далі у розділі про ХОЗЛ).

Теофілін активує **гістондеацетилазу (HDAC)**, яка контролює експресію генів і може тим самим вплинути на резистентність до протизапальної дії кортикостероїдів (Barnes, 2006).

Метилксантини стимулюють ЦНС (розд. 49) та дихання, що можуть бути корисним для пацієнтів з ХОЗЛ, які страждають від гіпоксії та гіперкапнії.

Кофеїн відіграє особливу роль у лікуванні гіповентиляції у недоношених немовлят (див. розд. 49).

Небажані ефекти

Застосовуючи теофілін при астмі, варто зважати на його системну дію (на ЦНС, серцево-судинну, сечовидільну і травну системи) та небажані побічні ефекти (наприклад, безсоння, нервовість).

Терапевтичний діапазон плазмової концентрації теофіліну становить 30–100 мкмоль/л, а небажані ефекти виникають при концентраціях більших ніж 110 мкмоль/л. Отже, для теофіліну характерне порівняно вузьке терапевтичне вікно. При підвищенні плазмової концентрації теофіліну до 200 мкмоль/л можуть виникнути серйозні ускладнення з боку серцево-судинної системи та ЦНС. Найбільш загрозлива побічна дія з боку серцево-судинної системи – *порушення*

³ Понад 200 років тому Вільям Вітерінг рекомендував «міцну каву» як дуже сильний засіб від астми. Кава містить кофеїн, який відносять до метилксантинів.

Клінічне застосування теофіліну

- Разом з кортикостероїдами в пацієнтів, у яких відсутня відповідь на агоністи адренорецепторів β_2 .
- Разом з іншими бронходилататорами та стероїдами при хронічній обструктивній хворобі легень (ХОЗЛ).
- Внутрішньовенно (як **амінофілін**, комбінація **теофіліну з етилендіаміном**, щоб збільшити його розчинність у воді) при гострій тяжкій астмі.

ритму (особливо під час внутрішньовенного введення амінофіліну), яке може бути летальним. Судоми можуть виникати при концентрації теофіліну, тотожній або трохи вищій від верхньої межі терапевтичного діапазону, що також може призвести до летального кінця, особливо в пацієнтів із порушенням дихання через тяжку форму астми. Моніторинг плазмової концентрації теофіліну корисний для оптимізації дози.

Фармакокінетичні аспекти

Теофілін призначають перорально як препарат з пролонгованим вивільненням. Амінофілін можна вводити повільно як внутрішньовенну ін'єкцію навантажувальної дози з подальшою внутрішньовенною інфузією.

Теофілін добре всмоктується із травного тракту. Метаболізується ферментами P450 у печінці; період напіввиведення становить близько 8 год у дорослих, але можливі значні індивідуальні варіації. Період напіввиведення препарату збільшується при захворюваннях печінки, серцевій недостатності та вірусних інфекціях і зменшується у курців (унаслідок індукції ферменту, що призводить до збільшення кліренсу). Клінічно важливо зважати на небажану взаємодію з іншими препаратами: плазмова концентрація теофіліну зменшується за рахунок препаратів, що індукують ферменти P450 (зокрема **рифампіцин**, **фенітоїн** та **карбамазепін**). Плазмову концентрацію теофіліну підвищують препарати, які інгібують ферменти P450, як **еритроміцин**, **klarитроміцин**, **ципрофлоксацин**, **дилтіазем** і **флуконазол**. Це важливо зважаючи на вузьке терапевтичне вікно теофіліну; антибіотики, як-то **klarитроміцин**, часто призначаються при госпіталізації внаслідок тяжкого нападу астми, спричиненого респіраторною інфекцією, і якщо доза теофіліну не змінюється, препарат може виявити токсичну дію.

Антагоністи мускаринчутливих рецепторів

Антагоністи мускаринчутливих рецепторів (холіноблокатори) розглядаються в розд. 14. **Іпратропій**, препарат з інгаляційним шляхом введення, – єдиний мускариновий антагоніст короткої дії, що широко застосовується у клінічній прак-

Клінічне застосування інгаляційних антагоністів мускаринчутливих рецепторів

- При астмі як доповнення до агоністів адренорецепторів β_2 і стероїдів.
- Для пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), особливо препарати тривалої дії (наприклад **тіотропій**).
- При бронхоспазмі, спричиненому антагоністами адренорецепторів β_2 .

тиці як бронходилататор. Інгаляційні мускаринові антагоністи тривалої дії, як **тіотропій**, **аклідіній**, **умеклідіній**, **глікопіролат**, також доступні.

Іпратропій є четвертинним похідним атропіну. Він неселективно діє на мускаринчутливі рецептори (див. розд. 14), і не виключено, що блокування холіноорецепторів M_2 збільшує вивільнення ацетилхоліну і знижує ефективність його антагоністичної дії на рецептори M_3 на гладких м'язах. Така взаємодія з рецепторами не особливо ефективна як протиалергічна дія, але завдяки їй іпратропій стримує збільшення виділення слизу, яке відбувається при астмі, і може посилювати мукоциліарний кліренс бронхіального секрету. Він не впливає на пізню запальну фазу астми.

Іпратропій є четвертинною сполукою азоту, тому сильно полярний і погано всмоктується в кров (розд. 9), що обмежує його системні ефекти. Максимальна терапевтична дія настає приблизно через 30 хв після інгаляції і зберігається протягом 3–5 год. Він має мало побічних ефектів і загалом безпечний та добре переноситься. Його можна використовувати з агоністами адренорецепторів β_2 , особливо при загостреннях для полегшення симптомів нападу. У блоці зверху наведені показання до клінічного застосування цих препаратів.

Мускаринові антагоністи тривалої дії – також четвертинні сполуки амонію, вони більш селективно взаємодіють з рецепторами M_3 та дуже повільно дисоціюють з ними. Забезпечуючи стійкий фармакологічний ефект, потребують регулярного щоденного дозування. Часто використовуються у комбінації з агоністами адренорецепторів β_2 тривалої дії у пацієнтів з ХОЗЛ.

Антагоністи цистеїнілових лейкотрієнових рецепторів (CysLT)

Цистеїнілові лейкотрієни (LTC_4 , LTD_4 і LTE_4) взаємодіють з рецепторами $CysLT_1$ та $CysLT_2$ (див. розд. 18), обидва типи рецепторів експресуються водночас як на слизовій оболонці дихальних шляхів, так і на запальних імункомпетентних клітинах, але функціональне значення кожного з них незрозуміле. Препарати «лукасти» (мон-

телукаст та зафірлукаст) – це антагоністи лише CysLT₁.

Лукасти купірують астматичні симптоми, спричинені фізичними вправами, і зменшують як ранні, так і пізні реакції на інгаляційні алергени. Вони розширюють дихальні шляхи при легкій астмі, але менш ефективні ніж салбутамол, з яким їх дія є адитивною. Вони зменшують еозинофілію мокротиння, але немає об'єктивних доказів, що лукасти модифікують основний запальний процес при хронічній астмі.

Лукасти вживають всередину, поєднуючи з інгаляційними кортикостероїдами. Зазвичай вони добре переносяться, побічні ефекти включають головний біль та порушення функцій органів травлення.

Антагоністи гістамінових рецепторів H₁

Хоча медіатори тучних клітин, зокрема гістамін, відіграють значну роль у негайній фазі алергійної астми (див. рис. 29.3), однак при деяких інших типах астми, як-от спричиненій фізичними вправами, антагоністи гістамінових рецепторів H₁ не застосовуються, хоча вони можуть бути помірно ефективними при легких формах atopічної астми, особливо спричинених масивним вивільненням гістаміну в пацієнтів із супутнім алергійним захворюванням, наприклад тяжким полінозом.

ПРОТИЗАПАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ

Глюкокортикоїди

Глюкокортикоїди (див. розд. 34) – основні препарати, що застосовуються як протизапальні засоби при астмі. Хоча вони не мають бронходилататорного ефекту, однак запобігають прогресуванню хронічної астми та ефективні при гострій тяжкій астмі (див. блок про клінічне застосування поряд)⁴.

Механізм дії

Суть протизапальної дії глюкокортикоїдів висвітлено в розд. 34. Механізм дії глюкокортикоїдів при астмі полягає у стриманні клональної проліферації Т-хелперів (Th) за рахунок зменшення транскрипції гена для IL-2 і відтак утворення цитокінів, зокрема тих, що продукуються Th2 і активують еозинофіли, сприяють синтезу IgE та експресії рецепторів IgE. Глюкокортикоїди також інгібують синтез судинорозширювальних речовин як PGE₂ та PGI₂ шляхом пригнічення активності ферменту ЦОГ-2 (розд. 18, рис. 18.3). Індукуючи *анексин-1* (див. рис. 18.3), вони можуть пригнічувати синтез лейкотрієнів та факторів активації тромбоцитів, хоча наразі немає прямих

доказів участі *анексину-1* у терапевтичній дії глюкокортикоїдів при астмі.

Кортикостероїди пригнічують індуковане алергеном надходження еозинофілів у легенях. Глюкокортикоїди підвищують експресію адренорецепторів β_2 , зменшують проникність мікросудин і опосередковано вивільнення медіаторів з еозинофілів за рахунок пригнічення синтезу цитокінів (наприклад, IL-5 та гранулоцитарно-макрофагального колоніестимулювального фактора). Зниження синтезу IL-3 (цитокін, що регулює дозрівання тучних клітин) пояснює, чому тривале лікування стероїдами з часом зменшує кількість тучних клітин у слизовій оболонці дихальних шляхів, а отже, пригнічує реакцію на алергени у ранній фазі та запобігає розвитку астматичних нападів під час фізичних вправ.

Іноді з незрозумілих причин навіть за високих дозувань глюкокортикоїди можуть бути не ефективними. Багато індивідуальних механізмів можуть протидіяти ефективності глюкокортикоїдів. Інколи це пов'язано з кількістю рецепторів до глюкокортикоїдів, але в деяких ситуаціях явно працюють інші механізми – наприклад, зменшення активності *гістонової деацетилази* (HDAC) може мати важливе значення в курців.

Основними препаратами, що використовуються у клінічній практиці, є **беклометазон**, **будесонід**, **флутиказон**, **мометазон** та **циклесонід**. Вони застосовуються в інгаляційній формі у дозованому або сухопорошковому інгаляторі, однак вплив на бронхіальну гіперчутливість досягається лише через тижні або місяці лікування. Наразі є кілька інгаляційних препаратів, у яких комбінують кортикостероїди з агоністами адренорецепторів β_2 тривалої дії (Cohen et al., 2016). Пероральні глюкокортикоїди (розд. 34) призна-

Клінічне застосування глюкокортикоїдів при астмі

- Пацієнтам, яким регулярно призначають бронходилататори, додають до лікування глюкокортикоїди (наприклад низькі дози **беклометазону** інгаляційно).
- При тяжких формах захворювання призначають високоефективні інгаляційні препарати (наприклад **флутиказон**).
- Пацієнти із загостренням стану при астмі можуть потребувати внутрішньовенного введення **гідрокортизону** та перорального **преднізолону**.
- Якщо клінічний стан швидко погіршується, може знадобитися «рятувальний курс» перорального вживання преднізолону на будь-якій стадії тяжкості.
- Тривале лікування пероральним преднізолоном разом з інгаляційними бронхолітиками та стероїдами необхідне при деяких тяжких формах захворювання.

⁴ У 1900 р. Соліс-Коен виявив, що висушені бичачі наднирники мають антиастматичну активність. Він зазначив, що екстракт не допомагав у лікуванні «пароксизмів», але сприяв профілактиці їх рецидивів. Хоча помилково було вважати цей ефект дією адреналіну, однак учений, ймовірно, першим виявив ефективність стероїдів при астмі.

чають пацієнтам з найтяжчими формами захворювання.

Небажані ефекти

Серйозні небажані реакції досить рідкісні для інгаляційних стероїдів. Можуть виникати кандидоз ротоглотки (син.: молочниця; див. розд. 54), біль у горлі та хриплий голос (Т-лімфоцити – важлива ланка захисту від грибкових інфекцій), однак використання спейсерів – спеціальних пристроїв, які зменшують осадження препарату в ротоглотці й збільшують їх концентрацію в дихальних шляхах, – зменшує ці проблеми. Регулярні високі дози інгаляційних глюкокортикоїдів можуть спричинити пригнічення надниркових залоз, особливо у дітей, і необхідність носіння «стероїдної картки» (розд. 34). Це менш імовірно при застосуванні флутиказону, мометазону і циклесоніду, оскільки ці препарати погано всмоктуються з травного тракту і піддаються пресистемному метаболізму. Небажані ефекти пероральних глюкокортикоїдів наведено у розд. 34, на рис. 34.7.

Кромоглікат і недокроміл

Ці два препарати, подібні за хімічною структурою та властивостями, наразі майже не використовуються для лікування бронхіальної астми. Хоча вони і цілком безпечні, однак мають слабкі протизапальні властивості та коротку тривалість дії. Випускаються в інгаляційній формі у вигляді аерозолів або сухих порошоків, а також можуть застосовуватися при алергічному кон'юнктивіті або риніті місцево. Вони не виявляють бронхолітичної дії, оскільки не мають прямого впливу на гладкі м'язи бронхів, а також не пригнічують дії жодного з відомих стимуляторів скорочення гладких м'язів. Ці препарати призначаються лише профілактично, вони послаблюють реакції як ранньої, так і пізньої фази астми та зменшують гіперреактивність бронхів.

Механізм їх дії до кінця не вивчений. Кромоглікат є «стабілізатором тучних клітин», запобігаючи вивільненню з них гістаміну. Однак це не основна його дія при астмі, оскільки речовини, сильніші за кромоглікат, при інгібуванні вивільнення гістаміну з тучних клітин виявилися неефективними.

Лікування анти-IgE біофармацевтичними препаратами

Омалізумаб – це гуманізоване моноклональне антитіло проти IgE. Він ефективний у пацієнтів як з алергічною астмою, так і алергічним ринітом. Препарат становить значний теоретичний інтерес (див. огляд: Holgate et al., 2005), але є дорогавартісним і його клінічна роль полягає в застосуванні здебільшого для пацієнтів з тяжкою формою стійкої підтвердженої алергічної IgE-опосередкованої астми, яка потребує постійного або частого лікування пероральними кор-

тикостероїдами, незважаючи на використання інших стандартних методів лікування.

Інгібування інтерлейкіну-5

Еозинофільна астма – різновид захворювання, при якому застосовується специфічне лікування (наприклад, **меполізумаб** або **реслізумаб**), спрямоване на людський IL-5. IL-5 є ключовим цитокіном, що бере участь у рості, диференціюванні та активації еозинофілів. Антитіла, що інгібують сигнали IL-5, спричиняють зниження продукування і виживання еозинофілів, які беруть участь в алергічному запальному процесі у пацієнтів з астмою.

Препарати в розробці

Є кілька нових препаратів, дія яких спрямована на медіатори еозинофільного запалення дихальних шляхів (Bel & Ten Brinke, 2017). Серед прикладів таргетних та асоційованих препаратів – IL-15 (**тралокінумаб**), IL-4 (**дупілумаб**) і тимусний стромальний лімфопоетин (**тезепелумаб**). Інгібітори простагландину D₂ (див. рис. 29.3) наразі проходять клінічні дослідження (**февіпірант** і **тімапірант**).

ГОСТРА ТЯЖКА АСТМА (АСТМАТИЧНИЙ СТАТУС)

Гостра тяжка астма – це невідкладний стан, що потребує госпіталізації. Лікування включає оксигенотерапію (з високою концентрацією кисню, зазвичай > 60 %), інгаляцію небулайзерного салбутамолу з іпратропієм, подальшим внутріш-

Протиастматичні препарати: глюкокортикоїди



Глюкокортикоїди (докладніше див. розд. 34)

- Зменшують запальний компонент при хронічній астмі та життєво необхідні при астматичному статусі (гостра тяжка астма).
- Не попереджають ранні реакції на алерген або інші подразники.
- Механізм дії передбачає зменшення формування цитокінів, особливо тих, що генеруються лімфоцитами Th2, зниження активації еозинофілів та інших запальних клітин.
- Їх вводять інгаляційно (наприклад **беклометазон**); системні побічні ефекти рідкісні при застосуванні помірних доз, однак можливий розвиток орального кандидозу та охриплості голосу. Такі ефекти можуть виникати при застосуванні високих доз глюкокортикоїдів, але менш вірогідні з **мометазоном** через його пресистемний метаболізм. При погіршенні астми призначають пероральні глюкокортикоїди (наприклад, **преднізолон**) або внутрішньовенно **гідрокортизон**.

ньовенним введенням гідрокортизону та курсом перорального вживання преднізолону. Серед додаткових заходів, що іноді використовуються, можливі внутрішньовенне введення салбутамолу або амінофіліну, магнію (вважається, що такі препарати мають бронхорозширювальну дію) та антибіотиків (якщо наявна бактеріальна інфекція). Моніторинг здійснюється за допомогою ПОШ_{вид} або ОФВ₁ та шляхом вимірювання газів артеріальної крові й сатурації.

АЛЕРГІЙНІ НЕВІДКЛАДНІ СТАНИ

Анафілаксія (див. розд. 7) та **ангіоневротичний набряк** – невідкладні стани, при яких виникає гостра обструкція дихальних шляхів. Уведення **адреналіну** (епінефрину) може врятувати життя. Адреналін вводиться внутрішньом'язово (або зрідка внутрішньовенно, як при анафілаксії, що виникає під час загальної анестезії). Пацієнт при ризику розвитку гострої анафілаксії (наприклад, від їжі чи укусів комах) може самостійно вводити внутрішньом'язово адреналін за допомогою шприц-ручки. Також призначаються кисень та антигістамінні засоби, як-то **хлорфенамін** та глюкокортикостероїд гідрокортизон.

Ангіоневротичний набряк – це періодична поява обмеженого набряку шкіри або внутрішньочеревних органів, спричинена витоком плазми з капілярів. Найчастіше він буває легким «ідіопатичним», але також може виникати як частина гострої алергічної реакції тоді, коли це зазвичай супроводжується кропив'янкою, спричиненою вивільненням гістаміну з тучних клітин. Цей стан життєво небезпечний, якщо наявний набряк гортані; набряк у черевній порожнині може бути дуже болісним та імітувати хірургічну ургентну патологію. Може спричинятися лікарськими препаратами, особливо *інгібіторами ангіотензинперетворювального фермента*, – можливо, через те, що вони блокують інактивацію деяких пептидів, зокрема брадікініну (розд. 19), – також аспірином та подібними препаратами в аспіринчутливих пацієнтів (див. розд. 27). Спадковий ангіоневротичний набряк пов'язаний з відсутністю інгібітора естерази C₁: естераза C₁ – це фермент, який руйнує компонент C₁ комплексу (див. розд. 7). Для попередження набряків у хворих зі спадковим ангіоневротичним набряком можна використовувати **транексамову кислоту** (розд. 25) чи **даназол** (розд. 36); у свою чергу, введення частково очищеного інгібітора естерази C₁ або свіжої плазми з антигістамінними препаратами та глюкокортикоїдами застосовують для купірування гострих нападів. **Ікатибант**, пептидний антагоніст рецептора β₂ брадікініну (розд. 19), також ефективний при гострих нападах спадкового ангіоневротичного набряку. Вводиться підшкірно, але може спричиняти нудоту, біль у животі та закладеність носа.

ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

ХОЗЛ – одна з основних глобальних проблем охорони здоров'я, адже поточні прогнози припускають, що ХОЗЛ може стати третьою найпоширенішою причиною смерті протягом трьох років (Adeloye et al., 2015). Куріння – головна причина, яка інтенсивно поширюється у світі. Темпи забруднення повітря, яке теж є етіологічно важливим, також збільшуються, тому потреба в ефективних препаратах є величезною і нагальною. Відновлення інтересу до нових терапевтичних підходів поки не дає результатів, але окреслилися перспективні шляхи реагування на конкретні терапевтичні заходи, зокрема у визначенні підгруп цього швидше гетерогенного захворювання (McDonald, 2017).

Клінічні особливості. Клінічна картина починається з нападів ранкового кашлю взимку і прогресує до хронічного кашлю з періодичними загостреннями, часто ініційованими інфекцією верхніх дихальних шляхів, у такому разі мокротиння стає гнійним. Спостерігається прогресивна задишка. У деяких пацієнтів бронхообструкція може бути оборотною, що підтверджується підвищенням ОФВ₁ після застосування інгаляційних бронходилататорів. Легенева гіпертензія (розд. 23) – пізні ускладнення, яке зумовлює розвиток симптомів серцевої недостатності (*cor pulmonale*). Ці ускладнення прогресують до дихальної недостатності (тобто зменшення P_AO₂), що потребує госпіталізації та інтенсивної терапії. Трахеостомія і штучна вентиляція легень, хоча і продовжує тривалість, однак не покращує якість життя.

Патогенез. Для ХОЗЛ характерний фіброз дрібних дихальних шляхів, унаслідок якого розвиваються закупорювання та/або руйнування альвеол і еластинових волокон у легеневій паренхімі. Ці особливості є ознаками емфіземи⁵, що, ймовірно, спричиняється протеазами, включно з еластазою, яка виділяється при розвитку запалення. Саме емфізема спричиняє дихальну недостатність унаслідок руйнування альвеол та погіршення газообміну. Також для захворювання характерне хронічне запалення (бронхіт), переважно у дрібних бронхах і легеневій паренхімі, що характеризується збільшенням кількості макрофагів, нейтрофілів і Т-лімфоцитів. Наразі медіатори запалення при ХОЗЛ не настільки докладно досліджені, як при астмі. Ліпідні медіатори, запальні пептиди, активні форми кисню та азоту, хемокіни, цитокіни і всі фактори росту причетні до розвитку патологічного процесу (Barnes, 2004).

⁵ Емфізема – патологічний стан, іноді пов'язаний з ХОЗЛ, при якому легенева паренхіма руйнується і замінюється повітряними просторами, які зливаються й утворюють були – повітряні проміжки, схожі на пухирі, якими заповнена легенева тканина.

Принципи лікування. Відмова від куріння (розд. 49) уповільнює розвиток ХОЗЛ. Пацієнти повинні бути щеплені проти грипу та пневмококу, оскільки приєднання цих інфекцій потенційно летальне. Глюкокортикоїди менш ефективні, ніж при астмі, що дуже дивно, оскільки при обох захворюваннях активовані ті самі гени запалення, на які можуть впливати глюкокортикоїди. Активація генів запалення є результатом ацетилювання ядерних гістонів, відтак активації хроматину, транскрипції генів та синтезу запальних цитокінів. Кортикостероїди активують дію HDAC, пригнічуючи експресію генів запалення (Barnes et al., 2004). Є зв'язок між тяжкістю ХОЗЛ (але не астмою) і зниженням активності HDAC у легеневої тканині (Ito et al., 2005); крім того, активність HDAC пригнічується внаслідок оксидантного стресу, спричиненого курінням, що може пояснити відносну відсутність ефективності глюкокортикоїдів у хворих на ХОЗЛ, порівняно з хворими на астму. Інгаляційні стероїди не впливають на прогресивне зниження дихальної функції легень у пацієнтів з ХОЗЛ, але покращують якість життя, можливо, внаслідок помірного скорочення випадків госпіталізації. Однак ця перевага компенсується підвищенням ризику пневмонії, асоційованої із застосуванням інгаляційних кортикостероїдів у пацієнтів з ХОЗЛ.

Бронходилататори тривалої дії дещо покращують стан пацієнтів, але не мають патогенетично важливої протизапальної активності. Наразі немає затверджених методів лікування, що зменшують прогресування ХОЗЛ або пригнічують запальний процес у дихальних шляхах і легеневої паренхімі. Кілька нових методів лікування та лікарських засобів, спрямованих на запальний процес, перебувають на стадії клінічних випробувань (Barnes, 2013). Деякі, наприклад антагоністи хемокінів, спрямовані проти міграції запальних клітин у дихальні шляхи та легеневої паренхіми, тоді як інші націлені на запальні цитокіни, як ФНП- α . **Рофлуміласт**, інгібітор ФДЕ IV типу, затверджений як доповнення до бронходилататорів для пацієнтів з тяжкою формою ХОЗЛ та частими загостреннями хвороби. Інші препарати, що інгібують клітинні сигнальні системи (див. розд. 3 і 6), включають інгібітори р38 мітоген-активованої протеїнкінази, ядерний фактор κB та фосфоінозитид-3-кіназа- γ . Більш специфічні підходи включають антиоксиданти, інгібітори індукцйбельної NO-синтази й антагоністи лейкотрієну β_4 . Інші методи лікування мають на меті усунення гіперсекреції слизу, розробляються інгібітори серинової протеази та матричної металопротеїнази для запобігання руйнуванню легеневої паренхіми та розвитку емфіземи.

Специфічні аспекти лікування. Інгаляційні бронходилататори короткої та тривалої дії забезпечують полегшення пацієнтам зі зворотною

бронхообструкцією. Основними препаратами короточасної дії є іпратропій і сальбутамол; лікарські засоби тривалої дії – мускаринові антагоністи (наприклад **тіотропій**), які часто комбінують разом з агоністами адренорецепторів β_2 (зокрема **сальметеролом** або **формотеролом**) (див. розд. 14 і 15; Cohen et al, 2016). Теофілін (розд. 17) можна застосовувати перорально, але його ефективність сумнівна. Стимулювальний ефект дихання в теофіліну може бути корисним для пацієнтів з гіперкапнією. Інші стимулятори дихання (наприклад **доксапрам**) іноді короточасно застосовують при гострій дихальній недостатності (наприклад післяопераційній), але тепер в основному вони замінюються неінвазивною вентиляцією легень, а також механічною вентиляційною підтримкою (періодична вентиляція позитивного тиску).

Тривала киснева терапія, яка проводиться вдома, подовжує життя у пацієнтів з тяжкими захворюваннями та гіпоксемією, принаймні якщо вони утримуються від куріння (пожежа через вибух кисневого балону не найприємніший спосіб померти).

Загострення. Загострення ХОЗЛ лікують з використанням оксигенотерапії із концентрацією O_2 (спочатку мінімальний рівень) 24–28 %, тобто лише трохи вищою за атмосферну (приблизно 20 %). Така обережність зумовлена ризиком затримки CO_2 в організмі внаслідок порушення стимуляції дихання через постійну гіпоксію. Під контролем газів крові та насичення тканин киснем (сатурації) коригується концентрація кисню. Антибіотики, як-то амінопеніцилін, макроліди або тетрацикліни, рекомендовані, якщо є ознаки інфекції. Інгаляційні бронходилататори можуть зумовлювати симптоматичне полегшення.

Системні глюкокортикоїди (внутрішньовенно гідрокортизон або перорально преднізолон) також призначають на регулярній основі, хоча їх ефективність незначна.

ІДІОПАТИЧНИЙ ЛЕГЕНЕВИЙ ФІБРОЗ

Ідіопатичний легеневий фіброз – це хронічна виснажлива запальна патологія, яка характеризується рубцюванням легеневої тканини і втратою її еластичності. Внаслідок фіброзу розвиваються розширення легень, порушення газообміну в альвеолах і, як наслідок, підвищення ригідності легеневої тканини. За невідомої етіології захворювання лікування зосереджено на використанні антифіброзних засобів.

Пірфенідон – імуносупресант, який знижує проліферацію фібробластів та синтез медіаторів фіброзу. Точний механізм дії пірфенідону не відомий, але, ймовірно, він зменшує кількість білків і цитокінів, що сприяють фіброзу, а також запобігає міграції запальних клітин, пригнічує розширення позаклітинного матриксу, що стимулюється індукованими цитокінами факторами росту, як-то трансформувальний фактор

росту β та тромбоцитарний фактор росту (Borie et al., 2016). Клінічні дослідження демонструють, що пірфенідон може уповільнити зниження функції та об'єму легень, спричинених їх фіброзом.

Нінтеданіб – це низькомолекулярний інгібітор тирозинкінази, що, як вважають, зменшує запальні та фіброзні зміни в легенях. Препарат діє шляхом пригнічення сигнальних каскадів від рецепторів до тромбоцитарного та фібробластного факторів росту, які беруть участь у проліферації та диференціації фібробластів та міобластів легень (Borie et al., 2016). Клінічні дослідження демонструють ефективність нінтеданібу в уповільненні прогресивної втрати функції легень, що спостерігається при легеневому фіброзі.

СУРФАКТАНТИ

Легеневі сурфактанти діють, не зв'язуючись із конкретними мішенями, а знижуючи поверхневий натяг рідини, що вистилає альвеоли, та даючи змогу повітрю надходити. Вони ефективні в профілактиці та лікуванні *дихального дистрес-синдрому* в новонароджених немовлят, особливо недоношених зі зниженим ендогенним синтезом сурфактанту. Прикладами цих лікарських засобів є **берактант** і **парактант альфа**, які є похідними від фізіологічного легеневого сурфактантного білка. Вони вводяться безпосередньо в трахеобронхіальне дерево через ендотрахеальну трубку. Превентивно жінкам із ризиком передчасних пологів вводять глюкокортикоїди для прискорення дозрівання легень і стимуляції синтезу сурфактанту у плода для мінімізації частоти цього розладу.

КАШЕЛЬ

Кашель – це захисний рефлекс, що сприяє виведенню сторонніх тіл, виділень і мокротиння з бронхів та бронхіол. Це дуже поширений побічний ефект інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, при розвитку якого зазвичай доводиться замінювати його на альтернативний препарат, часто на антагоніста ангіо-

тензинових рецепторів, який рідше має подібну побічну реакцію (розд. 23). Також провокувати кашель може запалення дихальних шляхів, наприклад, при недіагностованій астмі, хронічному рефлюксі з аспірацією або неоплазією. Іноді протикашльові препарати показані при сухому болючому кашлі, пов'язаному з бронхіальною карциномою, але цієї групи препаратів слід уникати у випадках хронічної легеневої інфекції, оскільки вони можуть спричинити небажане згущення і затримку мокротиння. Також протикашльові препарати не застосовують при астмі з огляду на ризик пригнічення дихання.

ПРОТИКАШЛЬОВІ ПРЕПАРАТИ

Опіїдні анальгетики – найефективніші протикашльові препарати у клінічній практиці (розд. 43). Вони пригнічують центр кашлю в стовбурі мозку, подразнений при хворобі, й усувають кашель при нижчих дозуваннях, ніж необхідно для купірування болю. Ті препарати, що використовуються як протикашльові, мають мінімальну знеболювальну дію і здатність до звикання. Наразі проходять оцінювання нові протикашльові опіїдні аналоги, які пригнічують вивільнення збудливих нейропептидів через дію на рецептори μ (див. розд. 43, табл. 43.2) сенсорних бронхіальних нервів.

Кодеїн (метилморфін) є слабким опіїдом (див. розд. 43) зі значно меншим ризиком залежності, ніж сильні опіїди, це м'який протикашльовий засіб. Він зменшує секрецію в бронхіолах, які згущують мокротиння, та пригнічує циліарну активність. З побічних ефектів найчастіше спостерігається закреп. **Декстрометорфан** (препарат із множинним механізмом дії, зокрема агоніст рецепторів μ та сигма-1-рецепторів, не-селективний інгібітор захоплення серотоніну) та **фолкодін** (агоніст рецептора μ зі слабким знеболювальним ефектом) мають менші побічні ефекти, ніж кодеїн. Для всіх протикашльових препаратів центральної дії зберігається високий ризик пригнічення дихання. **Морфін** використовується як паліативний засіб у випадках раку легень з виснажливим кашлем.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ТА РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

Основні джерела

- Barnes, P.J., 2011. Pathophysiology of allergic inflammation. *Immunol. Rev.* 242, S131–S150.
- Bezemer, G.F.G., Sagar, S., van Bergenhenegouwen, J., et al., 2012. Dual role of toll-like receptors in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol. Rev.* 64, 337–358. (Оновлена інформація про роль Toll-подібних рецепторів при астмі та ХОЗЛ; йдеться про їх участь при лікуванні захворювань дихальних шляхів. Терапію агоністами, ад'ювантами й антагоністами Toll-подібних рецепторів можна вважати ефективною. У зв'язку з можливою подвійною роллю Toll-подібних рецепторів у захворюваннях дихальних шляхів із загальними симптомами і факторами ризику, але різними імунологічними механізмами, слід проявляти обережність при розробці препаратів на основі Toll-подібних рецепторів.)
- Borie, R., Justet, A., Beltramo, G., et al., 2016. Pharmacological management of IPF. *Respirology* 21, 615–625.
- Korkmaz, B., Horwitz, M.S., Jenne, D.E., Gauthier, F., 2010. Neutrophil elastase, proteinase 3, and cathepsin G as therapeutic targets in human diseases. *Pharmacol. Rev.* 62, 726–759. (Опис функцій протеаз, їх ролі в захворюваннях людини і огляд нових лікарських засобів; також проаналізовано роль експериментальних моделей нелюдюподібних мавп.)
- Melo, R.C.N., Liu, L., Xenakis, J.J., 2013. Eosinophil-derived cytokines in health and disease: unraveling novel mechanisms of selective secretion. *Allergy* 68, 274–284.
- van der Velden, V.H.J., Hulsmann, A.R., 1999. Autonomic innervation of human airways: structure, function, and pathophysiology in asthma. *Neuroimmunomodulation* 6, 145–159. (Огляд.)
- Velasquez, R., Teran, L.M., 2011. Chemokines and their receptors in the allergic airway inflammatory process. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 41, 76–88.
- Астма**
- Berry, M., Hargadon, B., Morgan, A., et al., 2005. Alveolar nitric oxide in adults with asthma: evidence of distal lung inflammation in refractory asthma. *Eur. Respir. J.* 25, 986–991. (Альвеолярний NO як показник запалення дистальних відділів дихальних шляхів.)
- BTS/SIGN (British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guideline Network), 2016. British Guideline on Management of Asthma. www.brit-thoracic.org.uk. (Accessed August 2017).
- Pelaia, G., Cuda, G., Vatrella, A., et al., 2005. Mitogen-activated protein kinases and asthma. *J. Cell. Physiol.* 202, 642–653. (Розглянуто участь мітоген-активованої протеїнкінази в патогенезі астми та її можливу роль як молекулярної мішені для протиастиматичних препаратів.)
- Wadsworth, S.J., Sandford, A.J., 2013. Personalised medicine and asthma diagnostics/management. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 13, 118–129.
- Walter, M.J., Holtzman, M.J., 2005. A centennial history of research on asthma pathogenesis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 32, 483–489.
- Хронічне обструктивне захворювання легень**
- Adeloye, D., Chua, S., Lee, C., et al., 2015. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J. Glob. Health* 5, 020415.
- Barnes, P.J., 2004. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol. Rev.* 56, 515–548. («Виявлення медіаторів запальних процесів і розуміння їх взаємодії важливі з погляду

розробки протизапальних засобів для лікування цієї тяжкої хвороби».)

- Barnes, P.J., 2013. New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease. *Nat. Rev. Drug Discov.* 12, 543–559.
- Barnes, P.J., Ito, K., Adcock, I.M., 2004. Corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease: inactivation of histone deacetylase. *Lancet* 363, 731–733. (Гіпотеза про те, що в пацієнтів з ХОЗЛ HDAC порушується внаслідок куріння та оксидантного стресу, що призводить до зниження реакції на кортикостероїди; див. також: Ito et al., 2005.)
- Cohen, J.S., Miles, M.C., Donohue, J.F., Ohar, J.A., 2016. Dual therapy strategies for COPD: the scientific rationale for LAMA + LABA. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 11, 785–797. (Грунтовний огляд про комбіноване бронходилататорне лікування при ХОЗЛ.)
- Ito, K., Ito, M., Elliott, W.M., et al., 2005. Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 352, 1967–1976. (Існує зв'язок між тяжкістю ХОЗЛ і зниженням активності HDAC у периферійній легеневій тканині; HDAC є ключовою молекулою в пригніченні продукції протизапальних цитокінів в альвеолярних макрофагах.)
- McDonald, C.F., 2017. Eosinophil biology in COPD. *N. Engl. J. Med.* 377, 1680–1682.

Кашель

- Morice, A.H., Kastelik, J.A., Thompson, R., 2001. Cough challenge in the assessment of cough reflex. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 52, 365–375.
- Reynolds, S.M., Mackenzie, A.J., Spina, D., Page, C.P., 2000. The pharmacology of cough. *Trends Pharmacol. Sci.* 25, 569–576. (Дискусія про патофізіологічні механізми кашлю та її наслідки для розробки нових препаратів проти кашлю.)

Лікарські засоби та терапевтичні аспекти

- Barnes, P.J., 2006. How corticosteroids control inflammation. *Br. J. Pharmacol.* 148, 245–254.
- Bel, E.H., Ten Brinke, A., 2017. New anti-eosinophil drugs for asthma and COPD: targeting the trait! *Chest* 152 (6), 1276–1282.
- Ben-Noun, L., 2000. Drug-induced respiratory disorders: incidence, prevention and management. *Drug Saf.* 23, 143–164. (Різноманітний несприятливий вплив ліків на легені.)
- Cazzola, M., Page, C.P., Calzetta, L., Matera, M.G., 2012. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacol. Rev.* 64, 450–504.
- Conti, M., Beavo, J., 2007. Biochemistry and physiology of cyclic nucleotide phosphodiesterases: essential components in cyclic nucleotide signaling. *Annu. Rev. Biochem.* 76, 481–511.
- Giri, S.N., 2003. Novel pharmacological approaches to manage interstitial lung fibrosis in the twenty first century. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 43, 73–95. (Аналіз поглядів щодо підтримання внутрішньоклітинного балансу нікотинамідаденідинуклеотиду [NAD⁺] та АТФ, блокування трансформувального фактора росту β та інтегринів, фактора, що активує тромбоцити, антагоністів рецепторів та інгібіторів NO-синтази.)
- Holgate, S.T., Djukanovic, R., Casale, T., Bousquet, J., 2005. Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. *Clin. Exp. Allergy* 35, 408–416. (Огляд механізмів та клінічних досліджень.)
- Lewis, J.F., Veldhuizen, R., 2003. The role of exogenous surfactant in the treatment of acute lung injury. *Annu. Rev. Physiol.* 65, 613–642.